

فصل اول

مقدمه

بیان مسأله

اهداف و فرضیات

مقدمه :

دیابت شایعترین مشکل طبی در دوران بارداری است. زنان مبتلا به دیابت در دوران بارداری را می توان به دو دسته تقسیم کرد: آنهایی که پیش از بارداری دیابتشان تشخیص داده شده است (دیابت آشکار) و آنهایی که در حین بارداری ابتلاشان مشخص گردیده است (دیابت بارداری).

میزان بروز دیابت بارداری در دهه های اخیر افزایش قابل توجهی داشته است. طبق آمارها در ایالات متحد ۶-۵ درصد بارداری ها در سال تحت تاثیر دیابت بارداری قرار می گیرند. این اختلال در درازمدت عامل خطری برای ابتلای به دیابت تیپ دو و افزایش فشار خون است. همچنین مطالعات نشان داده است دیابت بارداری خطر آترواسکلروز و بیماری عروق کرونری را نیز افزایش میدهد لذا بررسی و شناسایی عوامل تشدید و بهبود وضعیت بیماران مبتلا به دیابت بارداری قرار می گیرند. این اختلال در دراز مدت عامل خطری برای ابتلای به دیابت تیپ دو و افزایش فشار خون است. همچنین مطالعات نشان داده است دیابت بارداری خطر آترواسکلروز و بیماری عروق کرونری را نیز افزایش میدهد لذا بررسی و شناسایی عوامل تشدید و بهبود وضعیت بیماران مبتلا به دیابت بارداری می تواند سودمند باشد. (۱) از دیر باز نقش تغذیه خصوصا ویتامین ها و ریز مغذی ها در ایجاد و تشدید بیماریها از جمله دیابت به روشنی شناسایی شده است. (۲)

در برخی مطالعات دیده شده که سطح اسید آمینه ای به نام هوموسیستئین در مادران باردار دیابتی بالاتر از سایر مادران باردار است و این موضوع (هیپرهوموسیستئینمی) می تواند منجر به تشدید عوارض دیابت بارداری شود، از سویی دیگر بررسی های اخیر نشان داده است که افزایش سطح این ماده می تواند با کمبود فولیک اسید در ارتباط باشد.

تعیین اینگونه ارتباطات میتواند راهگشای مداخلاتی در جهت بهبود وضعیت بیماران مبتلا به دیابت بارداری باشد

بیان مساله :

دیابت بارداری عمدتاً در اثر تغییرات فیزیولوژیک تشدید یافته در متابولیسم گلوکز ایجاد میشود بعبارتی وضعیتی از عدم تحمل نسبت به کربوهیدرات است که طی بارداری شروع شده و یا برای اولین بار تشخیص داده میشود (۱)

هوموسیستئین یک اسید آمینه اندوژن است که در فرآیند متابولیسم متیونین تشکیل می شود. بدن قادر به ذخیره کردن متیونین موجود در رژیم غذایی نمی باشد بنابراین پس از دمتیله شدن تبدیل به هوموسیستئین شده و در کبد ذخیره می گردد. (۳)

هوموسیستئین تولید شده دو مسیر را مسیر را طی می کند در مسیر اول به کمک کوفاکتور $Vit B_9$ (اسید فولیک) به سیستئین متابولیزه می شود. در مسیر دوم با گرفتن یک گروه متیل مجدداً به متیونین تبدیل می شود این فرایند با دخالت آنزیم متیونین سنتتاز انجام میشود. (۴)

این چرخه چند مرحله ای به مکمل های غذایی اسید فولیک ویتامین B_{12} و ویتامین B_2 نیازمند است. لذا کمبود ویتامین های مذکور از علل مهم هیپرهوموسیستئینمی است. (۶)

هوموسیستئین اثرات شناخته شده ای روی سلول های عصبی و اندوتلیال دارد و میتواند با آسیب اندوتلیوم و افزایش رشد عضلات صاف عروق زمینه را برای آترواسکلروز تشکیل لخته فراهم کند. (۷) در بعضی مطالعات تاثیر آن روی سلول های بتا پانکراس بصورت کاهش ترشح انسولین و کاهش پاسخ دهی این سلول ها به عوامل محرک ترشح انسولین بوده است و

شرایط کمبود ویتامین بروز یا تشدید می یابد.^(۱۰) در بارداری بطور طبیعی سطح سرمی هوموسیستئین بدلیل افزایش حجم پلاسما و همچنین افزایش تبدیل آن به متیونین بنا به نیاز مادر و جنین کاهش می یابد.

فولیک اسید که به نام های فولات یا ویتامین B_۹ نیز خوانده می شود یک ویتامین محلول در آب است که حضور آن برای رشد و کارکرد کلیه سلول های بدن لازم است و در ترمیم DNA نقش اساسی دارد بنابراین در وضعیت بارداری که سلول ها به شدت در حال رشد و تکثیر هستند به مقدار زیادی اسید فولیک (حدود دو برابر افراد غیر باردار) نیاز خواهد بود.^(۱۱) این ویتامین همانطور که در بالا ذکر شد در روند تبدیل هوموسیستئین به متیونین نقش دارد و کمبود آن منجر به تجمع هوموسیستئین می گردد.

در اغلب مطالعات قبلی که در این خصوص انجام شده افزایش قابل توجه هوموسیستئین در مبتلایان به دیابت حاملگی نسبت به حاملگی نرمال گزارش شده که در تعدادی از این مطالعات هایپر هوموسیستئین در دیابت بارداری با سطوح سرمی پایین فولیک اسید همراهی داشته است لذا با توجه به اهمیت موضوع و ناکافی بودن مطالعات موجود این مطالعه با هدف بررسی و مقایسه سطوح سرمی هوموسیستئین و فولیک اسید در دیابت بارداری و بارداری طبیعی و ارزیابی ارتباط سطوح سرمی این دو انجام شد.

اهداف و فرضیات

هدف اصلی طرح :

مقایسه سطح سرمی هوموسیستئین و فولیک اسید در دیابت بارداری و بارداری طبیعی

اهداف فرعی :

تعیین و مقایسه سطح سرمی هوموسیستئین در دیابت بارداری و بارداری طبیعی

تعیین و مقایسه سطح سرمی فولیک اسید در دیابت بارداری و بارداری طبیعی

تعیین ارتباط سطح سرمی هوموسیستئین با سطح سرمی فولیک اسید در دو گروه

تعیین ارتباط سطح سرمی هوموسیستئین با سطح گلوکز پلاسما ناشتا در دو گروه

تعیین ارتباط سطح سرمی فولیک اسید با سطح گلوکز پلاسما ناشتا در دو گروه

تعیین ارتباط سطح سرمی هوموسیستئین با شاخص توده بدنی در دو گروه

تعیین ارتباط سطح سرمی فولیک اسید با شاخص توده بدنی در دو گروه

اهداف کاربردی شناسایی هیپرهوموسیستئمی در مبتلایان به دیابت بارداری و ارتباط آن با کمبود فولیک اسید می

تواند زمینه را برای مداخلاتی سودمند در جهت کاهش عوارض دیابت بارداری فراهم کند .

فرضیه ها :

سطح سرمی هوموسیستئین در دیابت بارداری و بارداری طبیعی متفاوت است .

سطح سرمی فولیک اسید در دیابت بارداری و بارداری طبیعی متفاوت است .

بین سطح سرمی هوموسیستئین و سطح سرمی فولیک اسید در دو گروه ارتباط وجود دارد .

بین سطح سرمی هوموسیستئین و سطح گلوکز پلاسما ناشتا در دو گروه ارتباط وجود دارد .

بین سطح سرمی فولیک اسید و سطح گلوکز پلاسما ناشتا در دو گروه ارتباط وجود دارد .

بین سطح سرمی هوموسیستئین و شاخص توده بدنی در دو گروه ارتباط وجود دارد .

بین سطح سرمی فولیک اسید و شاخص توده بدنی در دو گروه ارتباط وجود دارد.

فصل دوم

بررسی متون

و

مروری بر مقالات

در سال ۲۰۰۳ Giuseppe seghieri و همکاران جهت بررسی همراهی سطوح بالای هوموسیستئین با وضعیت های بالینی مقاومت به انسولین مثل دیابت تیپ دو و پره اکلامپسی ، مطالعه ای را روی زنان باردار ۲۴-۲۸ هفته انجام دادند . این افراد از دو هفته قبل از مطالعه فولیک اسید مصرف نکردند . آنها ۷۸ نفر زن باردار که تست چالش گلوکز (GCT) زیر ۱۳۵ میلی گرم در دسی لیتر داشتند را در گروه بارداری طبیعی و ۱۵ نفر را که GCT بالای ۱۳۵ میلی گرم در دسی لیتر و تست تحمل گلوکز خوراکی ۳ ساعته با ۱۰۰ گرم گلوکز غیرطبیعی داشتند را در گروه دیابت بارداری قرار دادند و سطح سرمی هوموسیستئین ، فولیک اسید و ویتامین B۱۲ و برخی بیومارکهای مقاومت به انسولین مانند کلسترول ، تری گلیسیرید ، آلبومین و اوریک اسید را در دو گروه مقایسه کردند . میانگین سن در دو گروه شاهد $31/3 \pm 3/7$ سال و در گروه مورد $34/6 \pm 3/1$ سال بود ($P=0,03$) در مطالعه آن ها سطح سرمی هوموسیستئین در گروه دیابتی بطور معنی داری بیشتر از گروه غیر دیابتی بود. ($2,26 + 5,58$ میکرومول در لیتر در مقایسه با $1,52 + 4,45$ میکرومول در لیتر ($P=0,03$) سطح سرمی فولیک اسید در دو گروه اختلاف معنی داری نداشت . (P not significant)

($17/9 \pm 32/2$ میکرومول در لیتر در گروه شاهد در مقایسه با $16/5 \pm 31/3$ میکرومول در لیتر در گروه مورد) در مطالعه آن ها بین هوموسیستئین و ویتامین B۱۲ ، تری گلیسیرید و کلسترول ارتباطی مشاهده نشد ولی در گروه دیابتی ، هوموسیستئین با فولیک اسید ارتباطی معکوس داشت ($P 0/0001$ و $r = -0/48$) .

همچنین در گروه دیابتی سطح سرمی هوموسیستئین با آلبومین سرم ، قند خون ۲ ساعته در تست تحمل گلوکز خوراکی و اسیداوریک ارتباط مستقیم داشت .

مطالعه آن ها افزایش سطح سرمی هوموسیستئین در دیابت بارداری را تأیید کرد ولی این افزایش را با سایر مارکهای مقاومت به انسولین (TG- کلسترول) ارتباط معنی داری نداشت . (۱۲)

در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۴ توسط M.A.Guven و همکارانش در ترکیه انجام شد ارتباط سطح هوموسیستئین و ویتامین B_{۱۲} و فولیک اسید در زنان باردار ۲۴-۲۸ هفته بررسی شد. افراد مورد مطالعه آنها سیگاری نبودند و از دو هفته قبل از مطالعه مکمل فولیک اسید مصرف نکردند. ابتدا تست چالش گلوکز G.C.T انجام شد در صورت G.C.T بیشتر از ۱۴۰، تست تحمل گلوکز (O.G.T.T) ۳ ساعته با ۱۰۰ گرم گلوکز خوراکی آن انجام میشد. شرکت کنندگان براساس نتایج در ۳ گروه قرار گرفتند. (۱۳)

گروه ۱: گروه طبیعی (GCT زیر ۱۴۰ میلی گرم در دسی لیتر)؛ ۱۴۷ نفر

گروه ۲: گروه اختلال تحمل گلوکز (GCT بالای ۱۴۰ میلی گرم در دسی لیتر و OGTT طبیعی)؛ ۴۶ نفر

گروه ۳: گروه دیابت بارداری (GCT و OGTT غیر طبیعی)؛ ۳۰ نفر

میانگین سطح سرمی هوموسیستئین در گروه دیابت بارداری $9 \pm 3/1$ میکرومول در لیتر^۱ ندر گروه اختلال تحمل گلوکز $2/5 \pm 8/1$ و در گروه طبیعی $7/4 \pm 1/6$ میکرومول در لیتر بود که بین دو گروه اول اختلاف معنی داری دیده نشد. $(P=0,08)$ ولی اختلاف بین گروه دیابت بارداری و بارداری طبیعی معنی دار بود. $(P<0,001)$ بین سه گروه از نظر سطح اسید فولیک و ویتامین B_{۱۲} اختلاف معنی داری دیده نشد. (۱۳)

در سال ۲۰۰۸ در هلند، به منظور بررسی سطح هوموسیستئین و ارتباط آن با ویتامین های گروه B و سایر اجزاء بیوشیمیایی سندرم متابولیک، مطالعه ای توسط idzior-walus و همکاران در زنان باردار انجام شد. (۱۴) آنان ۶۱ زن بارداری ۲۶-۳۲ هفته را که تست چالش گلوکز مختل (بالای ۱۴۰) داشتند وارد مطالعه کردند این زنان از ابتدای بارداری فولیک اسید مصرف کرده بودند. سپس O.G.T.T با ۷۵ گرم گلوکز انجام دادند براساس نتایج آن در دو گروه دیابتی (مورد): ۱۷ نفر و غیر دیابتی (شاهد): ۴۴ نفر قرار گرفتند موارد دیابتی در این مطالعه صرفاً تحت رژیم دیابتی قرار گفتند

و هیچکدام نیاز به شروع انسولین نداشتند سطح سرمی هوموسیستئین ، فولیک اسید ، ویتامین B_{۱۲} ، کلسترول ، تری گلیسیرید و اسیدهای چرب آزاد در دو گروه بررسی شد . سطح سرمی هوموسیستئین در دو گروه مشابه بود .

(8 ± 2) میکروکول در لیتر در گروه مورد در مقایسه با $1/1 \pm 8/01$ نانو گرم در میلی لیتر در مقایسه با $1/1 \pm 9/9$ نانو گرم در میلی لیتر)

بین سطح سرمی هوموسیستئین و فولیک اسید و ویتامین B_{۱۲} در گروه دیابتی ارتباط معکوس برقرار بود .

(ارتباط هوموسیستئین و فولیک اسید در گروه مورد $P < 0/001$ و $r = -0/51$) در گروه مورد سطح اسیدهای چرب آزاد ، کلسترول و تری گلیسیرید بیشتر از گروه شاهد بود .

مطالعه ی آنها تأثیر قابل توجه ویتامینهای گروه B را در تنظیم سطح سرمی هوموسیستئین بویژه در زنان مبتلا به دیابت بارداری نشان داد (۱۴) .

در مطالعه ای دو مرحله ای که سال ۲۰۰۸ توسط دکتر داوری و دکترخانمحمدی در تهران انجام شد ابتدا سطح سرمی هوموسیستئین و ارتباط آن با سطح سرمی فولیک اسید ، ویتامین B_{۱۲} ، کلسترول و تری گلیسیرید در دیابت بارداری و بارداری طبیعی بررسی شد سژس در مرحله دوم تأثیر تجویز دوز کم و دوز زیاد فولیک اسید روی سطح هوموسیستئین مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفت . (۱۵)

در این مطالعه زنان باردار ۲۸-۲۴ هفته پس از غربالگری دیابت بارداری در دو گروه، گروه طبیعی (GCT زیر ۱۳۵ میلی گرم در دسی لیتر) ۴۰ نفر و گروه دیابت بارداری (GCT زیر ۱۳۵ میلی گرم در دسی لیتر و اختلال OGTT ۳ ساعته با صد گرم گلوکز خوراکی) ۴۰ نفر قرار گرفتند و سطوح متغیرهای ذکر شده در آنها اندازه گیری شد.

سطح هوموسیستئین در گروه دیابت بارداری اختلاف معنی داری با گروه طبیعی داشت ($1/6 \pm 7/8$ میکرومول در لیتر در مقایسه با $5/05 \pm 1/1$ میکرومول در لیتر در گروه طبیعی ($P < 0/001$) همچنین سطح اسید فولیک در گروه دیابت بارداری کمتر از گروه طبیعی بود.

$6/72 \pm 1/3$ نانوگرم در میلی لیتر در مقایسه با $7/9 \pm 2/7$ ، ($P = 0/001$) سطوح تری گلیسیرید و میانگین BMI در گروه مبتلا به دیابت بارداری بطور معنی داری بیشتر بود. (به ترتیب $P < 0/001$ و $P = 0/014$)

در مطالعه آنها بین سطح سرمی هوموسیستئین و فولیک اسید ارتباط معنی داری دیده نشد ($P = 0/10$) همچنین سطح سرمی هوموسیستئین با سایر متغیرها (کلسترل؛ تری گلیسیرید؛ اوریک اسید و ویتامین B_{12}) ارتباط معنی داری نداشت.

در مرحله دوم مطالعه آنها زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری در دو گروه ۱۵ نفره قرار گرفتند و به مدت ۶ هفته تحت درمان با اسید فولیک قرار گرفتند گروه اول روزانه ۱ میلی گرم فولیک اسید و گروه دوم روزانه ۵ میلی گرم اسید فولیک دریافت کردند. و مجدداً متغیرهای مذکور در این دو گروه اندازه گیری شد در هر دو گروه سطح سرمی هوموسیستئین کاهش پیدا کرده ولی این کاهش در گروهی که روزانه ۵ میلی گرم فولیک اسید دریافت کرده بودند بیشتر بود. ($P = 0/003$) مطالعه آنها نشان داد؛ سطح هوموسیستئین در زنان مبتلا به دیابت بارداری بالاتر از بارداری طبیعی است و دوزهای بالاتر از معمول فولیک اسید در کاهش این سطوح افزایش یافته هوموسیستئین موثرتر است.

فصل سوم :

مواد و روشها

نوع مطالعه

معیارهای ورود و خروج

تعداد نمونه

روش اجرا

ملاحظات اخلاقی

جدول متغیرها

این مطالعه از نوع اپیدمیولوژیک تحلیلی مورد - شاهدهی بود. جامعه مورد مطالعه زنان باردار با سن حاملگی ۲۸-۲۴ هفته بود که در فاصله زمانی کوثر قزوین مراجعه کرده بودند در این مطالعه زنان باردار ۲۸-۲۴ هفته با حاملگی تک قلوکه از ابتدای بارداری روزانه فولیک اسید مصرف کرده بودند توسط تست تحمل گلوکز خوراکی دو ساعته با ۷۵ گرم گلوکز نظر دیابت بارداری مورد غربالگری قرار گرفتند زنان بارداری که سابقه ای از هرگونه بیماری از جمله فشارخون دیابت و بیماریهای تیروئید داشتند و یا مصرف هرگونه دارویی غیر از آهن و ویتامین داشتند و افراد سیگاری در مطالعه شرکت داده نشدند. ۶۰ نفر از این زنان که تست مختل داشتند در گروه مبتلا مورد قرار گرفتند و از موارد با نتایج طبیعی نیز ۶۰ نفر در گروه غیر مبتلا شاهد قرار گرفتند. سن و شاخص توده بدن هر یک از افراد دو گروه در فرم های مربوطه ثبت گردید و در هر گروه سطوح سرمی هوموسیستئین (به روش الیزا) و فولیک اسید (به روش کمی ایمنونولوسنت) تعیین شد.

در تست تحمل گلوکز خوراکی دو ساعته با ۷۵ گرم گلوکز نتایج طبیعی به شرح ذیل است؛

قند خون ناشتا زیر ۹۲ میلی گرم در دسی لیتر

قندخون یک ساعت بعد ۱۸۰ میلی گرم در دسی لیتر

قند خون دو ساعت بعد ۱۵۳ میلی گرم در دسی لیتر

در صورتی که حداقل یک مورد گلوکز پلاسمای وریدی بالاتر از مقادیر فوق بود تشخیص دیابت بارداری گذاشته می شد.

این تست صبح بعد از ناشتایی شبانه (حداقل بمدت ۸ ساعت و حداکثر بمدت ۱۴ ساعت)

و بدنبال سه روز رژیم غذایی بدون محدودیت (مساوی یا بیشتر از ۱۵۰ گرم کربوهیدرات در روز) و فعالیت بدون محدودیت انجام شد .

سطح فولیک اسید بوسیله تکنیک الکتروکمی لوسانس ، آنالیز E۱۷۰ ایمونواسی (Roche Diagnostic Corporation Alexis ۲۰۱۰ Switzerland

سطح هوموسیستئین پلاسما توسط یک سیستم هورمون آنالیزر (Ax system) براساس ELISA سنجیده شد .

روش جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها ؛

$$\frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 (s_1^2 + s_2^2)}{(\mu_1 + \mu_2)^2}$$

S_1 = انحراف معیار متغیر مورد مطالعه در گروه اول (مورد)

S_2 = انحراف معیار مورد مطالعه در گروه دوم (شاهد)

μ_1 = میانگین متغیر مورد مطالعه در گروه اول .

μ_2 = میانگین متغیر مورد مطالعه در گروه دوم .

حجم نمونه : در هر گروه ۶۰ نفر

داده ها با استفاده از پرسش نامه (شماره ۲) و چک ایست جمع آوری و با نرم افزار آماری SPSS_{v16} وارد کامپیوتر شده و نتایج توصیفی (میانگین و انحراف معیار)، محاسبه و تحلیل با استفاده از آزمون های T-test و Correlation انجام گردیده است .

سطح معنی داری آماری $P < 0,05$ در نظر گرفته شد .

ملاحظات اخلاقی :

به کلیه افراد شرکت کننده در این مطالعه برگه اطلاع رسانی و فرم رضایت نامه داده شد. جهت اندازه گیری سطح هوسیستئین و فولیک اسید از همان نمونه گرفته شده برای غربالگری دیابت بارداری استفاده شد و هزینه دو تست مذکور توسط طرح پژوهشی پرداخت گردید.

جدول متغیرها:

مقیاس	تعریف علمی	کیفی		کمی		وابسته	مستقل	عنوان متغیر
		رتبه ای	اسمی	گسسته	پیوسته			
سال					*		*	سن
kg/m^2	نسبت وزن به مربع قد				*		*	شاخص توده بدنی
ng/ml	یک ویتامین محلول در آب از خانواده ویتامین های ب				*	*		اسید فولیک
$\mu Mol/l$	یک اسید آمینه اندوژن				*	*		هموسیستئین
GTT	اختلال تحمل گلوکز که اولین بار در بارداری ایجاد شده یا تشخیص داده شود.		*				*	دیابت بارداری
mg/dl	گلوکز پلاسمای ناشتا				*	*		قند خون ناشتا

فصل چهارم

نتایج و یافته ها

جد اول

نمودارها

میانگین سن در گروه مبتلا $3/80 = 24/83$ و در گروه غیر مبتلا $3/82 = 24/46$ سال بود که اختلاف معنی داری مشاهده نشد.

میانگین شاخص توده بدنی در گروه مورد $27/28 \pm \text{kg/m}^2$ و در گروه شاهد $24/25 \pm 1/62 \text{ kg/m}^2$ بوده که اختلاف معنی داری با $P < 0/001$ بین دو گروه دیده شد.

میانگین سطح سرمی هوموسیستئین سرم در گروه مورد $8/38 \pm 0/78$ نانوگرم در میلی لیتر و در گروه شاهد $9/84 \pm 0/2$

نانوگرم در میلی لیتر بود. بین دو گروه اختلاف معنی داری دیده شده ($p \leq 0/001$)

میانگین قند خون ناشتا در گروه مورد $96/78 \pm 5/79$ میلی گرم در دسی لیتر و در گروه شاهد $82/26 \pm 6/46$ میلی گرم در

دسی لیتر بود که اختلاف معنی داری را نشان داد ($p < 0/001$)

بین سطح سرمی هوموسیستئین و فولیک اسید ارتباط معنی داری دیده نشد .

در گروه دیابتی این ارتباط معنی داری نبوده است ($r = 0/176$ $P = 0/179$).

در گروه غیر دیابتی نیز این ارتباط معنی دار نبوده است . ($r = 0/276$ $P = 0/133$).

ارتباط بین سطوح هوموسیستئین و قند خون ناشتا در هیچ کدام از دو گروه معنی دار نبود .

($P = 0/225$ در گروه مورد $P = 0/45$ در گروه شاهد)

ارتباط سطوح فولیک اسید و قند خون ناشتا در گروه دیابتی معنی دار بود و نتایج ارتباط معکوس را نشان داد ($P < 0/001$)

($r = -0/512$ در گروه شاهد نیز این ارتباط معنی دار بود ($r = 0/417$ $p = 0/001$))

ارتباط بین سطح سرمی هوموسیستئین و شاخص توده بدنی در هیچکدام از دو گروه معنی دار نبود .

($P=0,080$ در گروه شاهد در گروه مورد $P=0,475$)

ارتباط بین سطح سرمی فولیک اسید و شاخص توده بدنی در هیچ کدام از دو گروه معنی دار نبود (در گروه شاهد

$P=0,838$ در گروه مورد $P=0,206$).

جدول شماره ۱-مقایسه متغیر ها و اطلاعات جمعیتی دو گروه

متغیرها	بارداری طبیعی	دیابت بارداری	pvalue
Mean±SD	Mean±SD		
سن (سال)	۲۴/۴۶±۳/۸۲	۲۴/۸۳±۳/۸۰	۰/۶۰۰
شاخص توده بدنی (kg/m ²)	۲۴/۲۵±۱/۶۲	۲۷/۲۸±۲/۰۰	<۰/۰۰۱
هوموسیستئین (μmol/lit)	۸/۷۱±۱/۲۴	۱۰/۷۷±۰/۸۲	<۰/۰۰۱
فولیک اسید (ng/ml)	۹/۸۴±۱/۰۲	۸/۳۸±۰/۷۸	<۰/۰۰۱
قند خون ناشتا (mg/dl)	۸۲/۲۶±۶/۴۶	۹۶/۷۸±۵/۷۹	<۰/۰۰۱

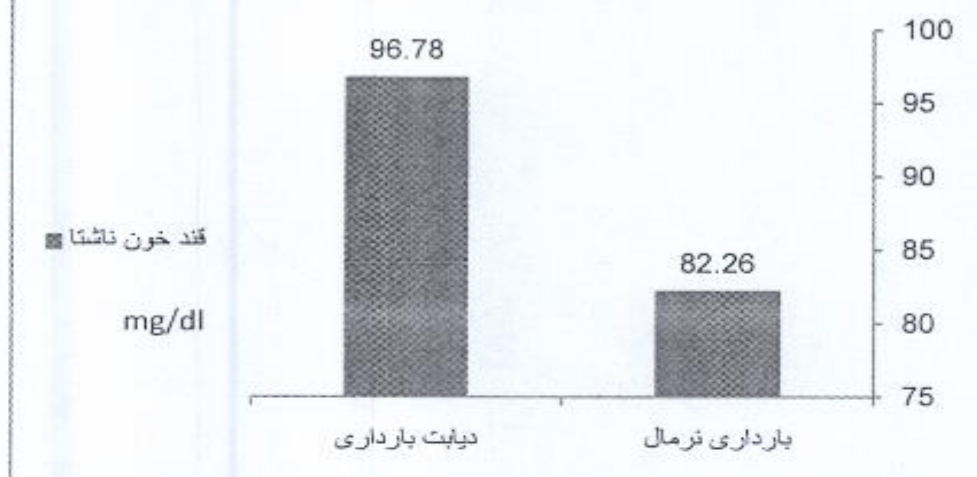
جدول ۲ - ارتباط هوموسیستئین و سایر متغیرها

متغیر	شاهد		مورد	
	r	p	r	p
فولیک اسید	۰/۲۷۶	۰/۱۳۳	۰/۱۷۶	۰/۱۷۹
قند خون ناشتا	۰/۱۰۱	۰/۴۴۵	-۰/۱۵۹	۰/۲۲۵
شاخص توده بدن	-۰/۰۹۴	۰/۴۷۵	۰/۲۲۸	۰/۰۸۰

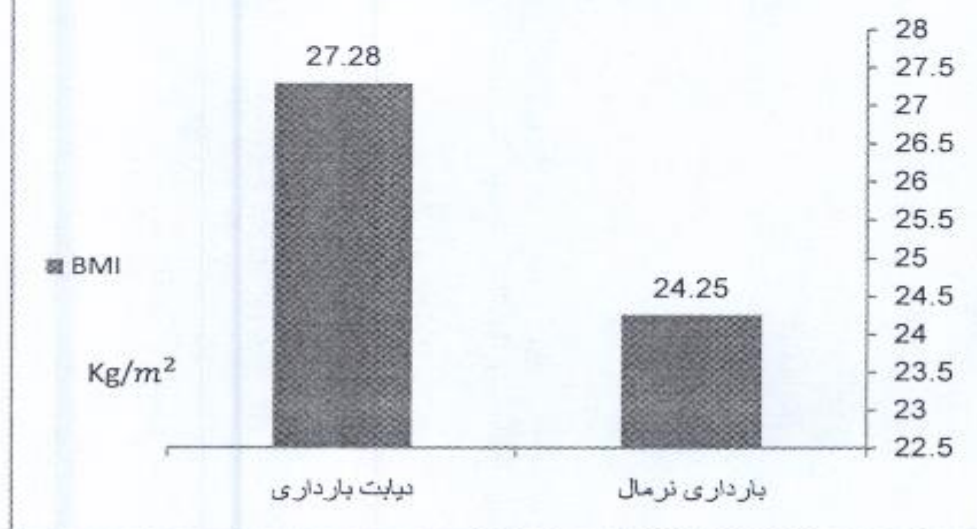
جدول ۳ - ارتباط فولیک اسید و سایر متغیرها

متغیر	شاهد		مورد	
	r	p	r	p
قندخون ناشتا	۰/۴۱۷	۰/۰۰۱	-۰/۵۱۲	<۰/۰۰۱
شاخص توده بدنی	-۰/۰۲۷	۰/۸۳۸	۰/۱۶۶	۰/۲۰۶

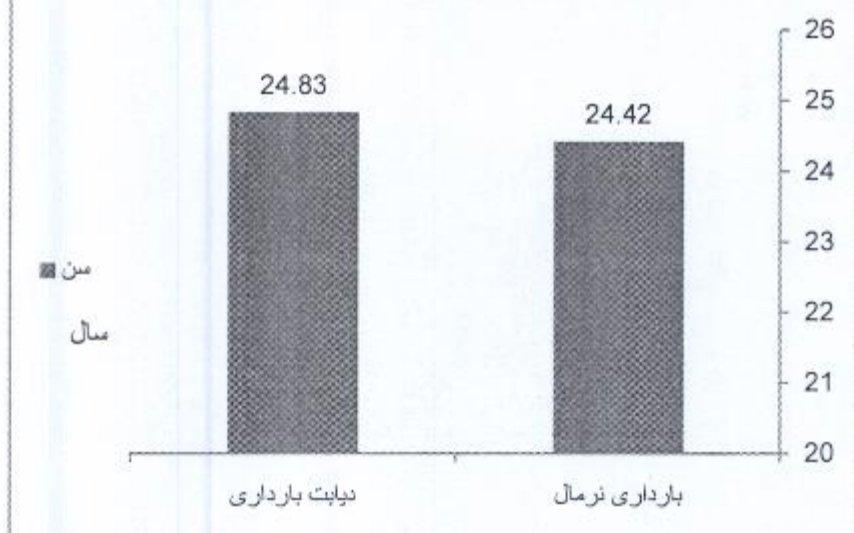
میانگین سطح قند پلاسما ناشتا در دو گروه

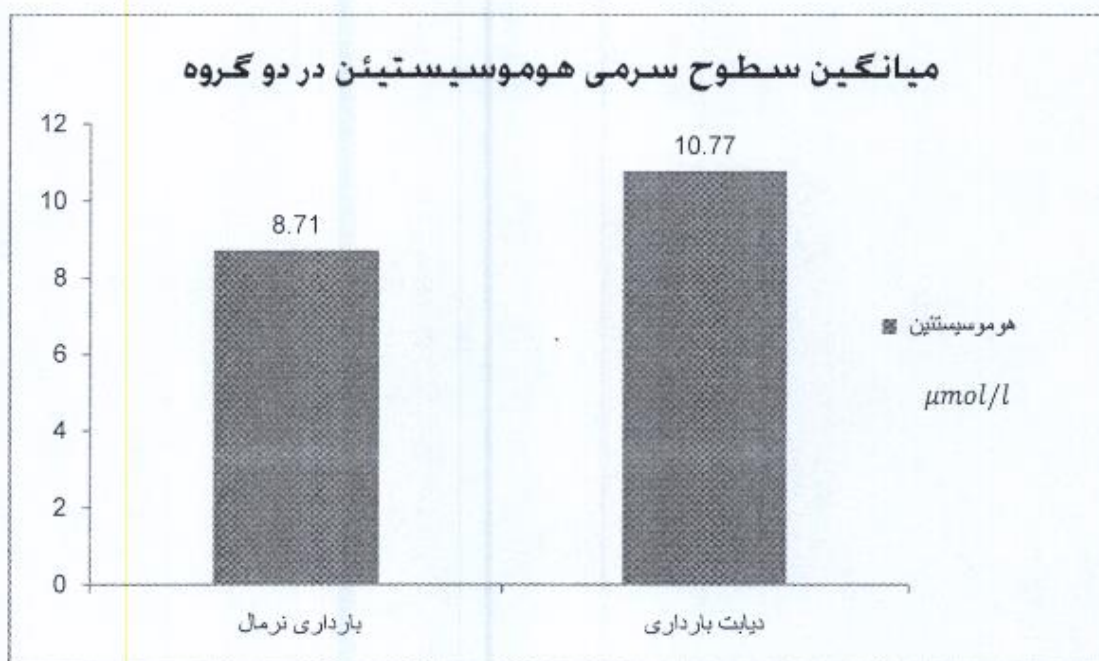
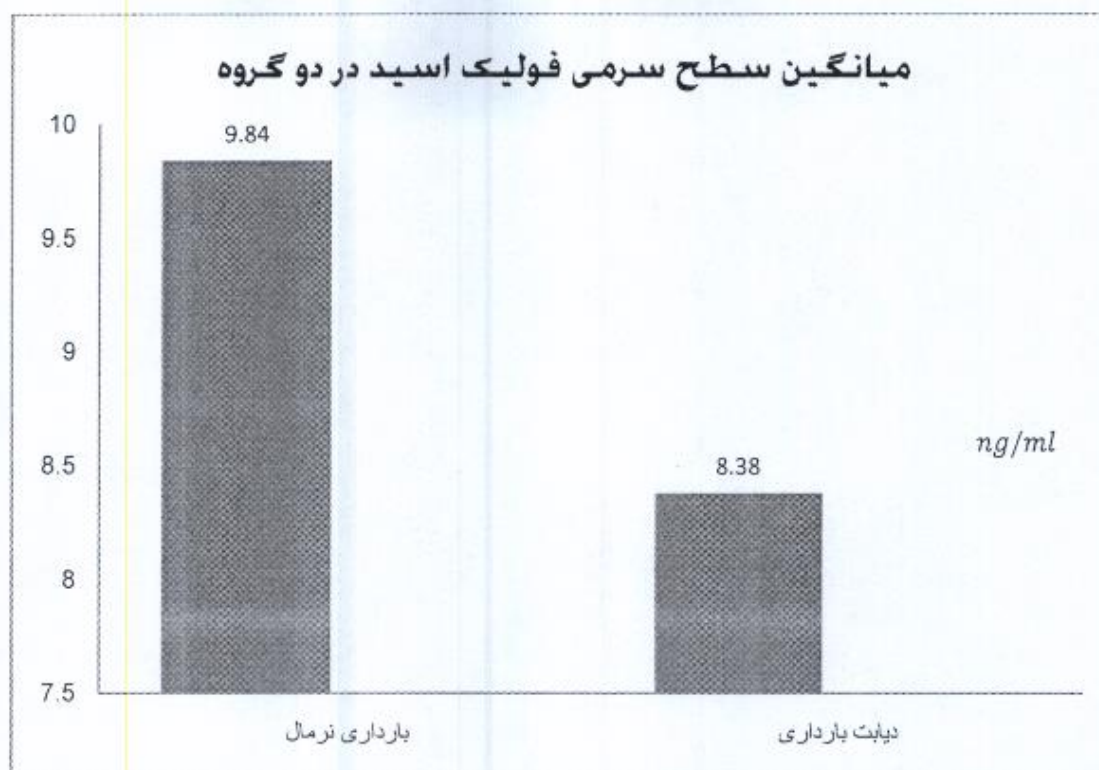


میانگین شاخص توده بدنی در دو گروه



میانگین سن در دو گروه





فصل پنجم

بحث و نتیجه گیری

پیشنهادهای

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میانگین سطح سرمی هوموسیستئین در گروه دیابت بارداری (گروه مورد) بیشتر از گروه بارداری طبیعی (گروه شاهد) بود $P < 0/001$. میانگین سطح سرمی فولیک اسید در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود ولی بین سطح سرمی هوموسیستئین و فولیک اسید ارتباط معنی داری دیده نشد.

نتایج نشان داد در گروه مورد بین سطح سرمی فولیک اسید و قند خون ناشتا ارتباط معکوس برقرار است ($P = 0/001$ و $r = -0/512$) ولی در گروه شاهد ارتباط معنی داری بین این دو دیده نشد. ($r = 0/417$ و $p = 0/001$)

در این مطالعه بین سطح سرمی هوموسیستئین با شاخص توده بدنی و نیز با قندخون ناشتا ارتباط معنی داری مشاهده نشد.

در مطالعه Giuseppe Seghieri و همکارانش که جهت بررسی ارتباط هوموسیستئین و فولیک اسید و ویتامین B₁₂ و برخی بیومارکرهاى مقاومت به انسولین مانند کلسترول، تری گلیسیرید، آلبومین و اسیداوریک انجام شده بود در گروه دیابتی سطح هوموسیستئین بطور معنی داری بالاتر بود $P = 0/003$ که با مطالعه ما همخوانی داشت ولی در مطالعه آن ها سطح سرمی فولیک اسید در گروه ها اختلاف معنی داری نداشت که همانگونه که در بالا ذکر شد در مطالعه آن ها نیز مصرف منظم فولیک اسید از ابتدای بارداری و عدم مصرف سایر داروها بجز آهن و ویتامین لحاظ نشده بود. علاوه بر این در مطالعه ما میانگین سن در دو گروه مشابه بود. لذا خوشبختانه سن عامل مخدوش کننده ای در مطالعه ما نبوده است.

در مطالعه Guven و همکاران که جهت بررسی ارتباط سطح سرمی هوموسیستئین و فولیک اسید و ویتامین B₁₂ در زنان باردار ۲۴-۲۸ هفته در دو گروه دیابت بارداری و بارداری طبیعی انجام شده بود سطح سرمی هوموسیستئین در گروه دیابتی بیشتر بود ($P < 0/001$) و بین سطح سرمی هوموسیستئین و فولیک اسید ارتباطی دیده نشد. که این نتایج با مطالعه ما سازگار است لیکن در مطالعه آن ها سطح سرمی فولیک اسید در گروه ها اختلاف معنی داری نداشت البته در مطالعه ما از

معیارهای ورود مصرف منظم فولیک اسید از ابتدای بارداری و عدم مصرف هر گونه دارو بجز آهن و ویتامین بود که این موارد در مطالعه آن ها لحاظ نشده بود

در مطالعه Izdior-Wallus و همکارانش که بمنظور بررسی سطح هوموسیستین و ارتباط آن با ویتامین های گروه ب و سایر اجزاء بیوشیمیایی سندرم متابولیک در زنان باردار ۳۲-۲۶ هفته انجام شد^(۱۴) نیز سطح فولیک اسید در گروه دیابتی پایین تر بود ($P<0/001$) که با مطالعه ما همخوانی داشت در مطالعه آن ها هوموسیستین در دو گروه اختلاف معنی داری نداشت . البته در مطالعه آنها هر دو گروه GCT مختل داشتند لذا گروه شاهد مطالعه آنها وضعیت تحمل گلوکز طبیعی نداشتند و نمونه مناسبی از بارداری طبیعی نبودند از سویی گروه دیابتی صرفاً شامل مواردی بود که به انسولین نیاز نبود علاوه بر این میانگین سن در گروه دیابتی بطور مشخصی بیشتر بود در مطالعه ما از O.G.T.T دو ساعته با ۷۵ گرم گلوکز استفاده شد .

در مطالعه دکتر داوری و همکارانش که جهت بررسی سطح هوموسیستین و فولیک اسید ، کلسترول و تری گلیسرید در دیابت بارداری و مقایسه آن با بارداری طبیعی انجام شده بود^(۱۵) نیز سطح سرمی هوموسیستین در دیابت بارداری بطور معنی داری بیشتر و سطح فولیک اسید بطور معنی داری کمتر بود ($p=0/001$) و بین سطح سرمی فولیک اسید و هوموسیستین ارتباط معنی داری مشاهده نشد که نتایج آن ها با مطالعه ما همخوانی داشت . در مطالعه ما ارتباط فولیک اسید با قندخون ناشتا معکوس بود که این رابطه در مطالعات قبلی بررسی نشده بود . در مطالعه ما مبنای دیابت بارداری نتیجه غیر طبیعی تست تحمل گلوکز خوراکی ۲ ساعته با ۷۵ گرم گلوکز بود که حساسیت بیشتری از تست های قبلی غربالگری دیابت بارداری دارد . مجموع یافته های مطالعه ما نقش احتمالی فولیک اسید را در تنظیم هوموسیستین نشان می دهد و ضرورت مصرف مکمل و حتی نیاز به مصرف مقادیر بیشتر فولیک اسید خصوصاً در مبتلایان به دیابت بارداری را متذکر می شود و نقش احتمالی فولیک اسید را در تنظیم قندخون مطرح می کند

پیشنهادهات :

مطالعه ما یک مطالعه تحلیلی مورد شاهدهی بود و رابطه علت و معلولی دیابت بارداری و سطح بالای هوموسیستین و سطح پایین فولیک اسید را بطور دقیقی نمی تواند مشخص سازد بعبارتی مطالعه ما روش نساخت که سطوح افزایش یافته هوموسیستین عاملی در ایجاد دیابت است یا نشانه ای از اختلال تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین.

لذا توصیه میشود:

مطالعات بیشتر با تعداد نمونه های بزرگتر انجام شود.

مطالعاتی جهت مقایسه سطح سرمی هوموسیستین در دیابت نوع A1 و A2 انجام شود .

مطالعاتی جهت مقایسه سطح سرمی هوموسیستین در دیابت بارداری قبل وبعد از درمان انجام شود.

مطالعاتی جهت بررسی پیامدهای دیابت بارداری همراه سطوح افزایش یافته هوموسیستین و پیامدهای هیپرهوموسیستینمی در بارداری طبیعی میتواند انجام گردد.

مطالعات مداخله ای با دوزهای بیشتر از دوز توصیه شده فعلی اسید فولیک (به عنوان مثال روزانه ۵ میلی گرم) از ابتدای بارداری انجام گیرد و اثر آن روی سطح هوموسیستین سرم بررسی گردد.

منابع:

١. Cuningham F, Leveno K, Bloomer H, Hauth J, Rouse D, Spong C. William obstetrics, ٢٤ rd. New York. McGraw Hill Companies: ٢٠١٤.P: ١١٣٦.
٢. American Diabetes Association, Nutrition recommendations and intervention for diabetes, Diabetes care, ٢٠٠٨; ٣١:١
٣. Miner S, Evroviski J. Cole D. Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism: an update. Clin Biochem, ١٩٩٦; ٣٠: ١٨٩-٢٠١.
٤. Cikor R, Steegers- Thunissen R, Thomas C, De Boot, Merkus H, Steeger E Longitudinal vit and homocystein levels in normal pregnancy. Br J Nutr, ٢٠٠١; ٨٥: ٤٨-٥٨.
٥. Koebnick C, Heins U, Dagnelie P, Wickramasinghe S, Ratnayaka I, Hothorn T . Longitudinal concentrations of vit B١٢ and vit B٦-binding protein during uncomplicated pregnancy. ClinChemi, ٢٠٠٢; ٤٨: ٩٢٨-٩٣٣.
٦. Murphy M. Scott J, McPartlin J, Fernandez-Ballart J. The pregnancy related decrease in fasting plasma homocysteine is not explained by folic acid supplementation, hemodilution or a decrease in albumin in a longitudinal study. Am J Clin Nutr, ٢٠٠١; ٧٤: ٦١٤-١٩.
٧. Powers R, Evans R, Majors A. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. Am J ObstetGynecol, ١٩٩٨; ١٧٩: ١٦٠٥-١١.
٨. Buysschaert M, Dramais AS, Wallemacq PE, et al: Hyperhomocysteinemia in type ٢ diabetes: Relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance. Diabetes Care, ٢٠٠٠; ٢٣: ١٨١-١٨٢٢.
٩. Chambers JC, Seddon MDI, Shah S, et al: Homocysteine-A novel risk factor for vascular disease. J R Soc Med, ٢٠٠١; ٩٤: ١٠-١٣.
١٠. Hernandez-Diaz S, Werler M, Louik C, Mitchell. Risk of gestational hypertension in relation to folic acid supplementatin during pregnancy. Am J Epidemiol, ٢٠٠٢; ١٥٦ (٩): ٨٠٦-١٢.
١١. RCOG. Periconceptual folic acid and food fortification in the prevention of tube defects. Scientific advisory committee, ٢٠٠٣; Opinion paper ٤, Ref Type: Report.
١٢. Giuseppe Seghieri, Maria, C Breschi, Roberto Anichini, Alessandra De Bellis, LovenzoAlviggi, "et al", serum homocysteine levels are increased in women with gestational diabetes mellitus, metabolism ٢٠٠٣; ٥٢: ٧٢٠-٧٢٣.

۱۳. M.A. Guven, M.kilinc, C.Batukan, H.C. Ekerbicer, T. Aksu, Elevated Second trimester serum homocysteine levels in women with gestional diabetes mellitus, Arch CYNECOL OBSTET ۲۰۰۶; ۲۷۴: ۳۳۳-۳۳۷.
۱۴. B.Idzior-wallus, k. Cyganek, k. sztefko, G. Seghieri, M.C. Breschi. "et al" total plasma homocysteine correlates in women with gestational diabetes, Arch Gynecolobstet ۲۰۰۸; ۲۷۸: ۳۰۹-۳۱۳.
۱۵. F Davari-Tanha, F khan- Mohamadi, M Kaveh, M Shariat, Homocysteine in Gestutional Diabetes and Normal pregnancy plus EFFECTS of folic acid, Iranian J publ Health ۲۰۰۸; ۳۷: ۱۱۸-۱۲۶.

پیوست

برگه اطلاعات علمی پژوهشی

سرپرست پژوهش : دکتر فریده موحد – دکتر ناهید صفری	موضوع پژوهش: مقایسه سطح سرمی هوموسیستئین و فولیک اسید در دیابت بارداری و بارداری طبیعی
مدت پژوهش: ۲/۵ سال	هدف پژوهش: تعیین وضعیت هوموسیستئین و فولیک اسید در بیماران دیابتی

(در صورتی که در هر مورد رفرانس وجود دارد، آن را ذکر نمایید)

اقداماتی که برای انجام پژوهش بر روی فرد مورد مطالعه انجام می شود: علاوه بر نمونه گیری از خون وریدی جهت غربالگری دیابت، اقدامی انجام نمی شود.

عوارض جانبی احتمالی: --

فوائد احتمالی پژوهش: کمک به بهبود وضعیت زنان باردار مبتلا به دیابت

فعالیت هایی که در طول پژوهش باید از آن اجتناب کرد: --

در صورت بروز هرگونه مشکل یا عارضه احتمالی می توانید با مرکز شخص آزمایشگاه تماس بگیرید.

تاریخ:

امضاء و اثر انگشت بیمار:

برگه اطلاع رسانی

عنوان پژوهش

مقایسه سطح سرمی هوموسیستئین و فولیک اسید در دیابت بارداری و بارداری طبیعی

دیابت بارداری نوعی دیابت (اختلال تحمل گلوکز) است که در حدود ۵٪ حاملگی ها اتفاق می افتد و می تواند منجر به پیامدهای نامطلوب بارداری از جمله تولد نوزاد با وزن زیاد و در نتیجه زایمان دشوار و آسیب مادر و نوزاد، مرده زایی و ... شود. در مراقبت های بارداری کلیه مادران باردار جهت بررسی از نظر دیابت در ۲۸-۲۴ هفتگی به آزمایشگاه ارجاع می شوند.

در برخی مطالعات دیده شده که سطح اسید آمینه ای به نام هوموسیستئین در مادران باردار دیابتی بالاتر از سایر مادران باردار است و این موضوع (هیپرهوموسیستئینمی) می تواند منجر به تشدید عوارض دیابت بارداری شود، از سویی دیگر بررسی های اخیر نشان داده است که زیادی این ماده می تواند با کمبود ویتامین B_9 (فولیک اسید) در ارتباط باشد.

هدف از این مطالعه بررسی و شناسائی این عامل خطر در مادران دیابتی و تعیین ارتباط آن با کمبود اسید فولیک است. در این مطالعه همزمان با بررسی مادران باردار شرکت کننده از نظر دیابت بارداری (با تست G.T.T)، سطح فولیک اسید و هوموسیستئین سرم نیز سنجیده می شود و هیچگونه مداخله ای انجام نمی شود، لذا فاقد هر گونه عوارضی است. بدیهی است شرکت شما در این پژوهش کاملاً داوطلبانه بوده و هیچگونه هزینه اضافی به افراد شرکت کننده تحمیل نمی گردد.

فرم اطلاعات اولیه شرکت کنندگان :

نام و نام خانوادگی:	سن:
وزن:	شاخص توده بدنی:
قد:	کد:

فرم اطلاعات آزمایشگاهی

نام و نام خانوادگی:	<input type="checkbox"/> دیابت بارداری <input type="checkbox"/> طبیعی
فولیک اسید	قند خون ناشتا
کد:	هوموسیستئین

Original article

Comparison level of Homocystein and Folic acid in Gestational Diabetes Mellitus with normal pregnancy

Abstract

Introduction & Objective : High levels of homocystein is a risk factor for insulin resistance, diabetes mellitus and cardio-vascular complications. This study was done to assess serum homocystein and folic acid levels and their relationship in women with gestational diabetes and compare them with normal pregnant women.

Methods & Materials: This analytic epidemiologic case-control study was performed in Qazvin kosar hospital in ۱۳۹۲-۱۳۹۴ ۱۲۰ singleton pregnant women with ۲۴-۲۸ week of gestation according to ۲-hour ۷۵g oral glucose tolerance test were assigned to two groups; gestational diabetes (n=۶۰), normal pregnancy (n=۶۰) serum homocystein (sHcy) and folic acid levels were measured in two groups; data were analyzed with statistical t-test and correlation method.

Results: In gestational diabetes serum homocystein level was significantly higher ($p<۰.۰۰۱$) and folic acid was significantly lower ($p<۰.۰۰۱$) than normal pregnancy group. No relationship was observed between sHcy and serum folate. In both groups serum folic acid was significantly related to fasting blood sugar.

This relationship was inverse in gestational diabetes group ($P < 0.001$, $r = -0.512$) and direct in normal group ($p = 0.001$, $r = 0.417$).

Conclusion: It seems in GDM sHcy is higher and serum folic acid is lower than normal pregnancy .

Key words: Gestational diabetes /Homocystein/Folic acid/Oral glucose tolerance test